

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 14 FEB 2003	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 02 019.1

**Anmeldetag:** 18. Januar 2002

**Anmelder/Inhaber:** BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Stabile Salze von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren II

**IPC:** A 61 K, C 07 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. Oktober 2002  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Agurks

**Stabile Salze von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren II**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft verbesserte Zusammensetzungen mit stabilen Salzen von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

10 Die analgetische, antipyretische und antiinflammatorische Wirkung von Acetylsalicylsäure ist seit langem bekannt. So wird o-Acetylsalicylsäure als Analgetikum, Antipyretikum, Antirheumatikum, sowie als nichtsteroidaler entzündungshemmender Wirkstoff beispielsweise zur Behandlung von Arthritiden, Neuralgien und Myalgien eingesetzt.

15 Acetylsalicylsäure ist auch nach über 100 Jahren das Standardtherapeutikum in der Selbstmedikation zur Therapie von Schmerz und Fieber, insbesondere Kopfschmerzen, Migräne und erkältungsbedingten Begleitsymptomen wie Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen.

20 Allerdings ist o-Acetylsalicylsäure nur begrenzt löslich und somit die Resorptionsgeschwindigkeit limitiert. Gerade bei Schmerzen, vor allem bei Migräne, ist für den therapeutischen Effekt ein rasches Anfluten des Wirkstoffs im Körper erwünscht und erforderlich. Bisher konnte dies nur durch geeignete Darreichungsformen, wie z. B. gepufferten Brausetabletten oder Kautabletten erreicht werden.

25 Eine Möglichkeit, schnell hohe Blutspiegel des Wirkstoffs zu erreichen, ist die Vergrößerung der Lösegeschwindigkeit des Wirkstoff selbst. Dies ist mit Salzen der Acetylsalicylsäure zu erreichen. Zudem ist bei längerer oraler Verabreichung eine gute Verträglichkeit der o-Acetylsalicylate hervorzuheben.

30 Bekannte Salze der Acetylsalicylsäure sind unter anderem Salze der Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren. Therapeutisch wird das Salz der

Acetylsalicylsäure mit der Aminosäure Lysin eingesetzt. Bei dem gängigsten Medikament mit ASS-Lysinat handelt es sich um eine Darreichungsform zur parenteralen Applikation. Es ist unter dem Namen Aspisol® im Handel.

5 Durch die orale Gabe von ASS-Lysinat kann eine Anflutung des Wirkstoffs erreicht werden, die beinahe der Blutspiegelkurve einer Bolusinjektion entspricht. Dies ist in der Literatur beschrieben [Ch. Raschka, H. J. Koch, Perfusion 6 (2000), 13. Jahrgang, Verlag PERFUSION, Nürnberg]. Der Wirkstoff löst sich außergewöhnlich schnell auf und wird sofort vom Körper resorbiert.

10

Auf dem Markt ist ASS-Lysinat als orale Darreichungsform nur als Pulver/Granulat erhältlich (z. B. Delgesic®, Aspegic®). Bisher konnten feste orale Darreichungsformen nicht hergestellt werden. Die Stabilität dieser Formulierungen war auch zu gering, so dass die Haltbarkeit dieser Formulierungen zur Vermarktung nicht ausreichte.

15

Die geringe Stabilität der o-Acetylsalicylate ist auf eine dem Fachmann bekannte Rückreaktion des Produkts zu o-Acetylsalicylsäure und der entsprechenden Aminosäure zurückzuführen. Die Aminosäure reagiert dann mit der o-Acetylsalicylsäure unter Abspaltung der Acetylgruppe (Amidolyse) und Freisetzung von Salicylsäure. Die Anwesenheit von Salicylsäure in pharmazeutischen Präparaten ist jedoch unerwünscht und deshalb auf einen geringen, akzeptablen Wert zu begrenzen. Es ist bekannt, dass diese Abbaureaktion pH-abhängig ist [F. Moll, Arch. Pharm. 318 (1985), 120 – 127]. Eine Erniedrigung des pH-Werts führt zu einer verstärkten Protonierung der freigesetzten Aminosäure, so dass diese für die Folgereaktion mit der o-Acetylsalicylsäure nicht oder nur noch sehr eingeschränkt zur Verfügung steht. Dadurch wird die Amidolyse und somit die Freisetzung von Salicylsäure zurückgedrängt.

20

25

30

Außerdem sind auch formulierungstechnische Probleme zu berücksichtigen. Zwar lassen sich Acetylsalicylate gut kompaktieren, sie zeigen aber nur ein unzureichendes Fließverhalten und neigen stark zum Ansetzen an den Preßwerkzeugen von

Tablettenpressen. Diese Probleme werden durch Zugabe von FST (Fließ-, Schmier- und Trenn)-Mitteln, üblicherweise von Magnesiumstearat, gelöst. Aus der Literatur ist dem Fachmann jedoch bekannt, dass Acetylsalicylsäure und Magnesiumstearat inkompatibel sind (P. C. Schmidt, Wirk- und Hilfsstoffe für Rezeptur, Defektur und Großherstellung, Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart 1999). Teilweise können die Probleme umgangen werden, wenn der Wirkstoff in Hartgelatine kapseln abgefüllt wird. Dies ist in diesem Fall ebenfalls problematisch, da Acetylsalicylsäure und Gelatine bekanntermaßen unverträglich sind.

10 In der nicht vorveröffentlichten internationalen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen PCT/EP01/07669 werden Salze von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren beschrieben, die eine erhöhte Stabilität aufweisen und deshalb die Nachteile der bisher bekannten o-Acetylsalicylate hinsichtlich Lagerung und/oder Sterilisierbarkeit nicht aufweisen. Die Salze werden nach einem besonderen  
15 Verfahren hergestellt und zeichnen sich bei einer mit einem Malvern 2600D-Gerät unter Standardbedingungen gemessenen Korngrößenverteilung durch eine mittlere Korngröße oberhalb einer Korngröße von 160 µm und einen Anteil von mehr als 60 % der Teilchen mit einer Korngröße in einem Bereich von 100 bis 200 µm aus. Sie können einen gewissen Gehalt an zugegebenem Glycin aufweisen und eignen  
20 sich als Arzneimittel sowie zu deren Herstellung, beispielsweise in Form von Tabletten, Kautabletten oder Kapseln zur oralen Applikation.

Die in der internationalen Patentanmeldung PCT/EP01/07669 beschriebenen o-Acetylsalicylate unterscheiden sich in ihrer Korngrößenanalyse deutlich und vorteilhaft von den bisher bekannten o-Acetylsalicylaten. Die Verteilung der Korngrößen ist bei diesen o-Acetylsalicylaten enger und die mittlere Korngröße zu höheren Partikelabmessungen verschoben. Dies bedeutet, dass diese o-Acetylsalicylate aus größeren und einheitlicher geformten (gewachsenen) Kristallen bestehen. Neben einer engeren Korngrößenverteilung und höheren  
25 mittleren Korngröße zeigen diese o-Acetylsalicylate zusätzlich eine gut ausgeprägte Kristallstruktur. Im Vergleich hierzu besitzt das gewerblich erhältliche o-Acetylsalicylat Aspisol® eine deutlich schlechter ausgeprägte Kristallstruktur.

Diese vorteilhaften Eigenschaften dieser o-Acetylsalicylate führen dazu, dass der Restfeuchtegehalt dieser o-Acetylsalicylate außerordentlich niedrig gehalten und somit die vorstehend beschriebene Rückreaktion der o-Acetylsalicylate zu o-Acetylsalicylsäure und der entsprechenden Aminosäure unterdrückt werden kann. Dies ist  
5 um so erstaunlicher, da o-Acetylsalicylate an sich als hygroskopisch beschrieben sind. Diese o-Acetylsalicylate weisen aber eine verminderte Hygroskopie auf und sind bei gleicher Temperatur deutlich stabiler als herkömmliche Acetylsalicylate mit höherem Restfeuchtegehalt.

10 Es wurde nun gefunden, dass sich die in der internationalen Patentanmeldung PCT/EP01/07669 beschriebenen o-Acetylsalicylate unter Erhalt ihrer Stabilitätsvorteile wesentlich besser zu einzeln dosierten festen oralen Darreichungsformen mit ausreichender Stabilität verarbeiten lassen, wenn ihnen zur Verbesserung der Fließeigenschaften ein Fließmittel zugesetzt wird und/oder sie einem  
15 Granulationsverfahren unterzogen werden.

Gegenstand der Erfindung ist daher eine Zusammensetzung, umfassend ein Salz von o-Acetylsalicylsäure mit einer basischen Aminosäure, das bei einer mit einem Malvern 2600D-Gerät unter Standardbedingungen gemessenen Korngrößen-  
20 verteilung eine mittlere Korngröße oberhalb einer Korngröße von 160 µm und einen Anteil von mehr als 60 % der Teilchen mit einer Korngröße in einem Bereich von 100 bis 200 µm aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung zusätzlich ein Fließmittel umfasst und/oder granuliert ist.

25 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Zusammensetzung.

Gegenstand der Erfindung ist schließlich auch die Verwendung von erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung von Arzneimitteln für  
30 bestimmte Anwendungen.

Die vorliegende Erfindung wird durch die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigen:

5 Fig. 1 Eine graphische Darstellung der Korngrößenverteilung des nach Beispiel 1 hergestellten o-Acetylsalicylats im Vergleich zur Korngrößenverteilung eines handelsüblichen o-Acetylsalicylats (Aspisol®).

Fig. 2 Die Integrale der in Fig. 1 dargestellten Kurven der Korngrößenverteilungen für das erfindungsgemäße Beispiel 1 und Aspisol®.

10

Fig. 3 Eine graphische Darstellung der Stabilität von erfindungsgemäßen Kautabletten gemäß Beispiel 4. Es ist die Veränderung des Gehalts an freier Salicylsäure (in %) über eine Lagerdauer von 12 Wochen bei einer Temperatur von 25°C und einer relativen Luftfeuchte von 60 % angegeben.

15

Fig. 4 Eine graphische Darstellung der Stabilität von erfindungsgemäßen Tabletten gemäß Beispiel 5. Es ist die Veränderung des Gehalts an freier Salicylsäure (in %) über eine Lagerdauer von 12 Wochen bei einer Temperatur von 25°C und einer relativen Luftfeuchte von 60 % angegeben.

20

Fig. 5 Eine graphische Darstellung der Stabilität von erfindungsgemäßen Kapseln gemäß Beispiel 6. Es ist die Veränderung des Gehalts an freier Salicylsäure (in %) über eine Lagerdauer von 12 Wochen bei einer Temperatur von 25°C und einer relativen Luftfeuchte von 60 % angegeben.

25

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Zusammensetzungen, in denen das darin enthaltene Salz von o-Acetylsalicylsäure mit einer basischen Aminosäure bei einer mit einem Malvern 2600D-Gerät unter Standardbedingungen gemessenen Korngrößenverteilung ein eine mittlere Korngröße oberhalb einer Korngröße von 170 µm und einen Anteil von mehr als 70 % der Teilchen mit einer Korngröße in einem Bereich von 100 bis 200 µm aufweist. Das Salz weist üblicherweise einen Restfeuchtegehalt von weniger als 0,4 %, vorzugsweise von weniger als 0,3 % und insbesondere von

30

weniger als 0,15 % Wasser auf. Der geringe Restfeuchtegehalt führt zu einer verbesserten Stabilität der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und Arzneimittel. Dem o-Acetylsalicylat kann ein gewisser Anteil Glycin zugesetzt werden, wie nachfolgend zum Herstellungsverfahren noch detailliert ausgeführt wird.

5

Die erfindungsgemäß als Komponente des Salzes von o-Acetylsalicylsäure geeigneten basischen Aminosäuren können in der L- oder in der D-Konfiguration auftreten oder auch als Gemisch von D- und L-Form. Der Begriff „Aminosäuren“ bezeichnet erfindungsgemäß insbesondere die in der Natur vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäuren, umfasst darüber hinaus aber auch deren Homologe, Isomere und Derivate. Als Beispiel für Isomere können Enantiomere genannt werden. Derivate können beispielsweise mit Schutzgruppen versehene Aminosäuren sein. Als typische Beispiele für basische Aminosäuren seien genannt: Lysin, Arginin, Ornithin, Diaminobuttersäure. Das Salz der Acetylsalicylsäure mit Lysin ist besonders gut geeignet.

10

15

Unter Fließmittel werden erfindungsgemäß die oft auch Rieselhilfen genannten Hilfsstoffe verstanden, die pulverförmigen oder granulierten, insbesondere hygroskopischen Substanzen beigemischt werden, um deren Verklumpen oder Zusammenbacken zu verhindern und so dauernd freies Fließen (Fluidifikation) zu gewährleisten.

20

Bevorzugte Fließmittel sind hochdisperses Siliziumdioxid, mikrokristalline Cellulose und Saccharide sowie deren Mischungen. Besonders bevorzugte Fließmittel sind die Saccharide Mannitol, Sorbitol, Xylitol und Lactose sowie deren Mischungen. Die Fließmittel werden üblicherweise in einer Menge, bezogen auf die Menge an o-Acetylsalicylat, zwischen 1 und 70 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 1 und 50 Gew.-%, eingesetzt. Die Menge an Fließmittel kann aber bei Bedarf auch größer sein. So kann in einer besonderen Ausführungsform der Erfindung bei einem aus einer erfindungsgemäßen Zusammensetzungen hergestellten Arzneimittel, beispielsweise in Form einer Kautablette, der Gehalt, bezogen auf das Arzneimittel, an

25

30

Fließmittel, insbesondere an Sacchariden, bis zu 70 Gew.-% und/oder das 1- bis 2- oder sogar 2,5-fache der Gewichtsmenge an o-Acetylsalicylat betragen.

5 Zur Granulierung eignen sich erfindungsgemäß die bekannten, herkömmlichen Verfahren. Bevorzugte Granulationsverfahren sind die Feucht- und Trocken- granulierung, insbesondere die Walzenkompaktierung. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist demgemäß in einer bevorzugten Ausführungsform trocken- granuliert und insbesondere walzenkompaktiert. Bei der Granulierung können auch zur Verbesserung des Zwischenproduktes Hilfsstoffe eingesetzt werden (z. B. Bindemittel, Lösemittel, Saccharide, Polysaccharide).

10 Das erfindungsgemäße Arzneimittel ist im einfachsten Fall eine erfindungsgemäße Zusammensetzung, bestehend aus dem o-Acetylsalicylat und einem Fließmittel oder aus dem granulierten o-Acetylsalicylat.

15 Das erfindungsgemäße Arzneimittel wird vorzugsweise als einzeln dosierte feste oralen Darreichungsform ausgeführt, insbesondere als Tablette, Kautablette, Trinktablette, enteric-coated Tablette, Kapsel oder colon targeted Formulierung.

20 Zur Ausführung als Kapsel eignen sich sowohl die üblichen Hartgelatine- Steckkapseln als auch Steckkapseln aus HPMC (Methylhydroxypropylcellulose). Die HPMC-Steckkapseln lassen sich direkt oder nach Trocknung einsetzen. Über- raschenderweise sind die o-Acetylsalicylate nicht nur in den HPMC-Steckkapseln sondern auch in den Hartgelatinesteckkapseln stabil. Dies demonstriert erneut die Stabilität der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und Arzneimittel. Weiterhin sind auch Steckkapseln die aus anderen Polymeren (z. B. Stärke, Cellulose, Hypdroxypropylcellulose, Hydroxypropylcelluloselactat, Hydroxypropylcellulose- glycolid und Hydroxyethylhydroxypropylcellulose) geeignet.

30 Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann neben dem o-Acetylsalicylat außer dem Fließmittel und Glycin weitere Hilfs- und/oder Wirkstoffe enthalten. Die weiteren Hilfs- und/oder Wirkstoffe können bei der Herstellung des Arzneimittels aus einer



erfindungsgemäßen Zusammenstzung zugesetzt werden; sie können aber auch ganz oder teilweise bereits bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammenstzung, wobei auch sie dann gegebenenfalls granuliert werden, zugesetzt werden, so dass sie dann bereits von der erfindungsgemäßen Zusammenstzung umfasst sind.

5

So kann beispielsweise zur Tablettierung als FST-Mittel Magnesiumstearat in einer Menge von üblicherweise bis zu 2 Gew.-% zugesetzt werden. Überraschenderweise wird die Stabilität der Formulierung dadurch nicht herabgesetzt. Wird kein Magnesiumstearat hinzugefügt, so erfolgt die Formtrennung in der Tablettenschleife mittels der sogenannten externen Schmierung. Dabei wird Magnesiumstearat in kleinsten Mengen auf die Stempel und die Matrizenwand aufgespritzt. Der Kontakt zwischen dem Wirkstoff o-Acetylsalicylat und dem Magnesiumstearat wird dadurch stark herabgesetzt. Es können auch weitere FST-Mittel eingesetzt werden, z. B. Fumarsäure und/oder Adipinsäure.

10

15

In einer besonderen Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel als Hilfsstoffe ausschließlich wasserlösliche Hilfsstoffe, vorzugsweise die vorstehend als Fließmittel beschriebenen Saccharide, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Mannitol, Sorbitol, Xylitol und Lactose sowie deren Mischungen.

20

Durch die Wahl ausschließlich wasserlöslicher Hilfsstoffe lassen sich neben Tabletten und Kautabletten auch Trinktabletten herstellen. Diese lösen sich schnell und rückstandsfrei in Wasser auf und ergeben eine klare Lösung. Dies ist auch die ideale Basis für FDT (Fast Dissolve Tablets)-Zubereitungen. In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist das Arzneimittel dem gemäß vollständig in Wasser löslich.

25

In noch einer besonderen Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Arzneimittel frei von Brausemischungen.

30

Die Arzneimittel können weiterhin Farbstoffe (z. B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) sowie Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien, insbesondere Süßungsmittel (z. B. Aspartam, Saccharin und/oder Acesulfam), enthalten.

Die Arzneimittel können in einer besonderen Ausführungsform der Erfindung außer Salzen von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren auch einen oder mehrere weitere pharmazeutische Wirkstoffe in wirksamen Mengen enthalten, insbesondere einen oder mehrere ADP-Rezeptorantagonisten (z. B. Ticlopidin und Clopidogrel), GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (z. B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Orofiban, Xemilofiban und Sibrafin), Phosphodiesterasehemmer (z. B. Dipyridamol), Thrombin-Rezeptorantagonisten (z. B. Hirudin, Hirulog und Argatroban), Faktor Xa-Inhibitoren (z. B. Antistatin, DX-9065 und Pentasaccharide), HMG-CoA-Rezeptorantagonisten (z. B. Cerivastatin, Simvastatin) und/oder Calciumantagonisten (z. B. Nifedipin).

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als Analgetikum, Antipyretikum, Antirheumatikum, sowie als nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Arthritiden, Neuralgien, Myalgien und/oder Migräne eingesetzt werden. Insbesondere können sie aber auch als Thrombozytenaggregationshemmer in der Prävention und Therapie kardio- und cerebrovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden, z. B. bei ischämischen Herzkrankheiten, Schlaganfall (Stroke), stabiler und instabiler Angina pectoris, myocardialem Infarkt (z. B. akutem Myokardinfarkt), Bypass-Operationen, PTCA (Perkutane Transluminale Coronar-Angioplastie) und/oder Stent-Implantation. Weitere Anwendungsgebiete sind die Stimulierung des Immunsystems bei HIV-Patienten und die Tumorphylaxe (z. B. Kolon-, Oesophagus- oder Lungenkarzinom), Verlangsamung des kognitiven Verfalls bei dementiellem Syndrom (z. B. Alzheimer-Erkrankung), Hemmung der Gallensteinbildung sowie die Behandlung diabetischer Erkrankungen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die oben genannten Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe eines erfindungsgemäßen

oralen Arzneimittels enthält den oder die oben genannten Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 2 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Herstellung des o-Acetylsalicylats

5

Die erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate können nach folgendem Verfahren hergestellt werden. Alle Ausgangsverbindungen sind gewerblich erhältlich.

10

Lösungen der Reaktionspartner, d. h. von o-Acetylsalicylsäure und der entsprechenden Aminosäure, werden bei einer Temperatur unterhalb von 30°C, vorzugsweise von 20 bis 25°C, unter Normaldruck möglichst rasch zusammengegeben und zu einer homogenen Phase vermischt. Als Lösungsmittel für die Reaktionspartner kommen Wasser beziehungsweise mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, insbesondere Ethanol, Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Ketone wie Aceton in Frage.

15

20

Die Reaktionspartner werden in solchen Mengen eingesetzt, dass die basische Aminosäure in leichtem Überschuss vorliegt. Bevorzugt ist ein Verhältnis von o-Acetylsalicylsäure zu Aminosäure von 1:1,05 bis 1:1,5, wobei ein Verhältnis von o-Acetylsalicylsäure zu Aminosäure von 1:1,05 bis 1:1,2 besonders bevorzugt ist.

25

Die o-Acetylsalicylsäurelösung sollte einen Gehalt von 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-% und insbesondere bevorzugt von 6 bis 8 Gew.-% o-Acetylsalicylsäure aufweisen. Die Lösung der basischen Aminosäure sollte einen Gehalt von 10 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 35 Gew.-% und insbesondere bevorzugt von 20 bis 30 Gew.-% Aminosäure aufweisen.

30

Aus der so hergestellten homogenen Mischung erfolgt anschließend, gegebenenfalls unter Zusatz von Impfkristallen, unter Zugabe eines deutlichen Überschusses an Aceton im Vergleich zu den Reaktionspartnern, beispielsweise eines 20 bis 50 %-igen, vorzugsweise eines 30 bis 40 %-igen Überschusses, die Kristallisation

des erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylats. Es ist sehr wichtig, dass die Temperatur der Kristallisationsphase in möglichst engen Grenzen gehalten wird. Die Temperatur darf 40°C nicht übersteigen und sollte vorzugsweise unterhalb von 35°C gehalten werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine Temperatur unterhalb von 25°C, insbesondere von 0°C. Als Impfkristalle können Kristalle des gewünschten Produkts, beispielsweise Aspisol®-Kristalle, verwendet werden. Die Kristallisation erfolgt unter Normaldruck.

Ebenso wichtig ist bei dem Verfahren das Einhalten einer bestimmten Rührenergie während der Kristallisation. Die homogene Mischung der Ausgangsprodukte darf nur sanft gerührt werden. Die anzulegende Rührenergie sollte nicht größer als 0,1 W pro Liter Reaktionsmedium sein. Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine angelegte Rührenergie von 0,04 bis 0,06 W pro Liter Reaktionsmedium. Als Rührer kommen alle herkömmlichen entsprechend regulierbaren Rührgeräte wie beispielsweise ein Rührwerkbehälter mit Stromstörer in Betracht.

Die Lösung sollte zur Kristallisation nicht länger als 20 Stunden unter den vorstehend angegebenen Bedingungen gehalten werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine Kristallisationsdauer von weniger als 10 Stunden unter den vorstehend angegebenen Bedingungen, wobei ein Zeitraum von 1 bis 8 Stunden besonders bevorzugt ist.

Auf Wunsch kann das erfindungsgemäße o-Acetylsalicylat auch Glycin enthalten. Die Menge an Glycin ist frei wählbar. Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Anteil, bezogen auf die Gesamtmenge von o-Acetylsalicylat und Glycin, von 5 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt von 5 bis 15 Gew.-% und insbesondere bevorzugt von 10 Gew.-% Glycin, in der Reaktionslösung.

Das Glycin kann gemäß der vorliegenden Erfindung als Lösung in Wasser oder einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wobei als organische Lösungsmittel die vorstehend beschriebenen Lösungsmittel verwendet werden können, der Reaktionsmischung aus den Reaktionspartnern zugegeben werden. Glycin verhält

sich gegenüber diesen Reaktionspartnern inert. Unter den vorstehend genannten Bedingungen lassen sich dadurch Kristallisationsvorgänge der beiden Feststoffe (o-Acetylsalicylat und Glycin) aus der homogenen Phase führen (Cokristallisation).

5 Das Glycin kann aber auch in Form einer Suspension zu einer bereits kristallisierten Suspension des o-Acetylsalicylats gegeben werden. Die Glycin-Suspension kann auf herkömmliche Weise hergestellt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Herstellung einer Glycin-Suspension aus einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und einem Alkohol wie beispielsweise Ethanol.

10

Die Art der Zugabe des Glycins hat keinen Einfluss auf die Eigenschaften des erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylats. Es ist zu bemerken, dass der Zusatz von Glycin zu den erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylaten nicht erforderlich ist. Insbesondere hat die Anwesenheit von Glycin keinen Einfluss auf die Stabilität der erfindungsgemäßen o-Acetylsalicylate.

15

Das Kristallisat wird anschließend auf herkömmliche Weise isoliert, beispielsweise durch Filtrieren oder Zentrifugieren. Der Feststoff wird mehrfach mit organischen Lösungsmitteln gewaschen, wobei erfindungsgemäß Alkohole wie beispielsweise Ethanol und/oder Ketone wie Aceton oder Mischungen von Alkoholen oder Ketonen, beispielsweise Mischungen von Ethanol und Aceton, oder die Verwendung verschiedener derartiger Lösungsmittel bevorzugt ist.

20

25

Der Feststoff wird anschließend unter vermindertem Druck getrocknet. Hierbei sollte die Temperatur unter 50°C, vorzugsweise unter 40°C und besonders bevorzugt unter 35°C gehalten werden. Es sollte ein Druck von weniger als 50 mbar, vorzugsweise von weniger als 30 mbar an den Feststoff angelegt werden. Die Trocknung kann unter herkömmlichen Bedingungen erfolgen, beispielsweise in einem Trockengerät.

30

Das Verfahren kann auch vollständig unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden. Die hierfür erforderlichen Abweichungen von der obigen Vorgehensweise

beispielsweise hinsichtlich Sterilisierung der Ausgangsverbindungen sowie der eingesetzten Apparaturen sind dem Fachmann bekannt.

**Beispiele**

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

**Beispiel 1: Lysinacetylsalicylat**

In einem Rührwerkbehälter mit Stromstörer gibt man eine Lösung von 9,9 kg o-Acetylsalicylsäure in 120 kg Ethanol. Bei 20 bis 25°C fügt man innerhalb kurzer Zeit eine Lösung von 9,0 kg Lysinhydrat in 26,5 kg Wasser hinzu und mischt die Lösungen, so dass eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Es werden 50 g an Impfkristallen hinzugefügt und die bereits kristallisierende Mischung unter Kühlen auf 0°C mit 120 kg Aceton versetzt. Man lässt unter sanftem Rühren bei 0°C eine bis acht Stunden kristallisieren. Das Kristallisat wird auf einem Filter oder einer Zentrifuge isoliert. Das feuchte Produkt wird auf einem Trennapparat mehrfach mit Ethanol gewaschen. Das feuchte Produkt wird in einen Trockner überführt und darin bei einem Druck von weniger als 30 mbar bei einer Temperatur von nicht mehr als 40°C getrocknet.

Es wurden 89 bis 94 % des gewünschten Produkts erhalten, das einen Restfeuchtegehalt von 0,10 bis 0,15 % aufwies.

**Beispiel 2: D,L-Lysinacetylsalicylat mit 10 % Glycin**

In einem Rührwerkbehälter mit Stromstörer gibt man eine Lösung von 9,9 kg o-Acetylsalicylsäure in 145 kg Ethanol. Bei 20 bis 25°C fügt man innerhalb kurzer Zeit eine Lösung von 9,0 kg D,L-Lysinhydrat und 2,4 kg Glycin in 35 kg Wasser hinzu und mischt die Lösungen, so dass eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Es werden 50 g an Impfkristallen hinzugefügt und die bereits kristallisierende Mischung unter Kühlen auf 0°C mit 120 kg Aceton versetzt. Man lässt unter sanftem Rühren bei 0°C eine bis acht Stunden kristallisieren. Das

Kristallisat wird auf einem Filter oder einer Zentrifuge isoliert. Das feuchte Produkt wird auf einem Trennapparat mehrfach nacheinander mit Ethanol und Aceton gewaschen. Das feuchte Produkt wird in einen Trockner überführt und darin bei einem Druck von weniger als 30 mbar bei einer Temperatur von nicht mehr als 40°C getrocknet.

Es wurden 90 bis 95 % des gewünschten Produkts erhalten, das einen Restfeuchtegehalt von 0,10 bis 0,15 % aufwies.

### Beispiel 3: D,L-Lysinacetylsalicylat mit 10 % Glycin

In einem Rührwerkbehälter mit Stromstörer gibt man eine Lösung von 9,9 kg o-Acetylsalicylsäure in 120 kg Ethanol. Bei 20 bis 25°C fügt man innerhalb kurzer Zeit eine Lösung von 9,0 kg Lysinhydrat in 26,5 kg Wasser hinzu und mischt die Lösungen, so dass eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Es werden 50 g an Impfkristallen hinzugefügt und die bereits kristallisierende Mischung unter Kühlen auf 0°C mit 120 kg Aceton versetzt. Man lässt unter sanftem Rühren bei 0°C eine bis acht Stunden kristallisieren. In einem separaten Rührwerkbehälter wird eine Suspension von 2,1 kg Glycin in 8 kg Wasser und 25 kg Ethanol hergestellt. Diese wird in die Salicylatsuspension gegeben. Das Kristallgemisch wird auf einem Filter oder einer Zentrifuge isoliert. Das feuchte Produkt wird auf einem Trennapparat mehrfach mit Ethanol gewaschen. Das feuchte Produkt wird in einen Trockner überführt und darin bei einem Druck von weniger als 30 mbar bei einer Temperatur von nicht mehr als 40°C getrocknet.

Es wurden 89 bis 94 % des gewünschten Produkts erhalten, das einen Restfeuchtegehalt von 0,10 bis 0,15 % aufwies.

Das Produkt wurde gemäß den Beispielen 4 bis 6 zur Herstellung von Kautabletten, Tabletten und Kapseln verwendet.



**Bestimmung der Korngrößenverteilung**

Das Lysinacetylsalicylat aus Beispiel 1 sowie handelsübliches Aspisol<sup>®</sup> (von der Firma Bayer AG vertrieben) wurden in einem Malvern 2600 D-Messgerät der Firma  
5 Malvern unter folgenden Standardbedingungen untersucht.

Das Messgerät Malvern 2600 besteht aus einem He/Ne-Laser, einer Messküvette mit  
thermostatisierbarem Vorratsbehälter-System, Fourier-Linsen und Multielement-  
10 Detektor. Die gemessenen Lichtintensitäten werden in eine Korngrößenverteilung  
umgesetzt. Die Ausrichtung von Laser und Linse wird vor jeder Messung manuell  
eingestellt und das Meßgerät durch eine Leerwertmessung kontrolliert. Die Leerwert-  
impulse dürfen einen Höchstwert von 20 pro Detektorelement nicht überschreiten.

Die zu untersuchende Probe wird von Hand ca. 15 s geschüttelt; anschließend wird  
15 mit einem Spatel eine Probe entnommen. Die Probenmenge richtet sich nach dem zu-  
lässigen Obscuration-Bereich (0,1-0,3) des Messgerätes. Die entnommene Probe  
wird mit einem üblichen Dispergiermittel wie Baysilon M10<sup>®</sup> (Firma Bayer AG)  
schonend (durch Einrühren mit einem Glasstab) in einem Becherglas vordispersiert  
und anschließend in den Vorratsbehälter des Messgerätes, welcher ebenfalls mit dem  
20 Dispergiermittel gefüllt ist, eingefüllt. Das Becherglas wird mit dem Dispergiermittel  
vollkommen ausgespült, um die repräsentative Probenahme zu gewährleisten.

Die Messung erfolgt mit einer eingestellten Brennweite von 300 mm, einer Thermo-  
statisierung von 20°C und einem zulässigen Obscuration-Bereich von 0,1-0,3.

Das Produkt wird nach Ultraschallzeiten von 0, 15 und 60 Sekunden vermessen. Der  
Ultraschallfinger befindet sich dazu im Vorratsgefäß des Produktumlaufs. Die  
Suspension wird in einem geschlossenen Kreislauf durch die Messküvette gepumpt.  
Die vom Detektor registrierten Signale werden ausgewertet und in die Korngrößen-  
30 verteilung umgerechnet.

Die so erhaltenen Ergebnisse sind in Fig. 1 und 2 dargestellt.

**Beispiel 4: Kautabletten**

5 In diesem Beispiel wird die Herstellung von Kautabletten gemäß der vorliegenden Erfindung beschrieben. Neben der Verbesserung der Fließeigenschaften verbessern die eingesetzten Saccharide den Geschmackseindruck. Die Kombination zweier Süßungsmittel bewirkt eine Geschmacksmaskierung.

10 Die Wirk- und Hilfsstoffe wurden eingewogen, 10 Minuten in einem Turbulamischer gemischt und für 12 – 24 Stunden mit trockener Luft zur Trocknung durchströmt. Die Kompaktierung erfolgte auf einer handelsüblichen Tablettenpresse. Sie kann auf allen handelsüblichen Tablettenpressen (z. B. Exzenter- und Rundläufertablettenpressen) erfolgen.

Einsatzstoff	Menge pro Tablette [mg]	Menge pro Tablette [mg]
Zusammensetzung aus Bsp. 3	1000,00	1000,00
Xylitol	460,00	-
Sorbitol	-	460,00
Magesiumstearat	32,00	32,00
Aspartam	4,00	4,00
Saccharin	4,00	4,00
Tablettenmasse [mg]	1500,00	1500,00

15 Die Tabletten können in wasserdampfdichte Verbundfolien (z. B. PAP-Surlyn-Verbundfolien) oder in Alu-Alu-Blister eingeschweißt werden.

**Beispiel 5: Tabletten**

20 In diesem Beispiel wird die Herstellung von Tabletten gemäß der vorliegenden Erfindung beschrieben. Neben der Verbesserung der Fließeigenschaften verbessern die eingesetzten Saccharide den Geschmackseindruck.

Die Wirk- und Hilfsstoffe wurden eingewogen, 10 Minuten in einem Turbulamischer gemischt und für 12 – 24 Stunden mit trockener Luft zur Trocknung durchströmt. Die Kompaktierung erfolgte auf einer handelsüblichen Tablettenpresse mit externer Schmierung. Sie kann auf allen handelsüblichen Tablettenpressen (z. B. Exzenter- und Rundläufertablettenpressen) mit externer Schmierung erfolgen.

Einsatzstoff	Menge pro Tabl. [mg]	Menge pro Tabl. [mg]	Menge pro Tabl. [mg]
Zusammensetzung aus	200,00	200,00	200,00
Bsp. 3			
Sorbitol	40,00	-	-
Xylitol	-	40,00	-
Mannitol	-	-	40,00
Tablettenmasse [mg]	240,00	240,00	240,00

Die Tabletten können in wasserdampfdichte Verbundfolien (z. B. PAP-Surlyn-Verbundfolien) oder in Alu-Alu-Blister eingeschweißt werden.

Da die Tabletten nur wasserlösliche Wirk- und Hilfsstoffe enthalten, können die erfindungsgemäß hergestellten Tabletten auch als Trinktabletten eingesetzt und appliziert werden.

#### Beispiel 6: Kapseln

In diesem Beispiel wird die Herstellung von Kapseln gemäß der vorliegenden Erfindung beschrieben. Die eingesetzten Hilfsstoffe dienen der Verbesserung der Fließeigenschaften. Die Menge der eingesetzten Hilfsstoffe richtet sich nach der Kapselgröße und ist jeweils individuell anzupassen. Eingesetzt wurden Steckkapselhüllen aus Hartgelatine und aus Methylhydroxypropylcellulose unterschiedlicher Größen. Die eingesetzten Kapselhüllen können auch vor der Befüllung getrocknet und so deren Gehalt an freiem Wasser reduziert werden.

Die Wirk- und Hilfsstoffe wurden unter Berücksichtigung der Kapselgröße eingewogen, 10 Minuten in einem Turbulamischer gemischt und für 12 – 24 Stunden mit trockener Luft zur Trocknung durchströmt. Die Verkapselung erfolgte auf einer handelsüblichen Kapselfüllmaschine. Sie kann auf allen handelsüblichen Kapselfüllmaschinen (sowohl manuellen als auch automatischen Kapselfüllmaschinen) erfolgen.

Einsatzstoff	Menge pro Kapsel [mg]	Menge pro Kapsel [mg]
Zusammensetzung aus Bsp. 3	200 mg	200 mg
Mannitol	q. s.	q. s.
Kapselmaterial	HPMC-Kapseln	Hartgelatinekapseln

Die Kapseln können in wasserdampfdichte Verbundfolien (z. B. PAP-Surlyn-Verbundfolien) oder in Alu-Alu-Blister eingeschweißt werden.

#### Bestimmung der Stabilität

Die Stabilität der hergestellten erfindungsgemäßen einzeln dosierten festen oralen Arzneimittel der Beispiele 4 bis 6 wurde nach Einlagerung dieser bei einer Temperatur von 25°C und einer relativen Luftfeuchte von 60 % bestimmt. Als Indikator für die Stabilität der Zubereitungen wurde der Gehalt an Salicylsäure als Abbauprodukt des o-Acetylsalicylates bestimmt.

#### Stabilität der Formulierungen

Die Stabilität der Formulierungen ist in den Diagrammen der Fig. 3 bis 5 dargestellt. Es ist daraus ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine ausreichende Haltbarkeit besitzen und bezüglich der Abbaugeschwindigkeit mit dem o-Acetylsalicylsäuresalz mit Lysin vergleichbar ist.

In Fig. 3 ist der Abbau von o-Acetylsalicylat zu Salicylsäure in Kautabletten gemäß Beispiel 4 bei Lagerung bei 25°C und 60 % relativer Feuchte im Vergleich zur Zusammensetzung gemäß Beispiel 3 dargestellt.

- 5 In Fig. 4 ist der Abbau von o-Acetylsalicylat zu Salicylsäure in Tabletten gemäß Beispiel 5 bei Lagerung bei 25°C und 60 % relativer Feuchte im Vergleich zur Zusammensetzung gemäß Beispiel 3 dargestellt.

- 10 In Fig. 5 ist der Abbau von o-Acetylsalicylat zu Salicylsäure in Kapseln gemäß Beispiel 6 bei Lagerung bei 25°C und 60 % relativer Feuchte im Vergleich zur Zusammensetzung gemäß Beispiel 3 dargestellt.

**Patentansprüche**

1. Zusammensetzung, umfassend ein Salz von o-Acetylsalicylsäure mit einer basischen Aminosäure, das bei einer mit einem Malvern 2600D-Gerät unter Standardbedingungen gemessenen Korngrößenverteilung eine mittlere Korngröße oberhalb einer Korngröße von 160 µm und einen Anteil von mehr als 60 % der Teilchen mit einer Korngröße in einem Bereich von 100 bis 200 µm aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung zusätzlich ein Fließmittel umfasst und/oder granuliert ist.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Fließmittel ein oder mehrere Saccharide, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Mannitol, Sorbitol, Xylitol und Lactose sowie deren Mischungen, umfasst.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie trockengranuliert, vorzugsweise walzenkompaktiert, ist.
4. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz bei einer mit einem Malvern 2600D-Gerät unter Standardbedingungen gemessenen Korngrößenverteilung eine mittlere Korngröße oberhalb einer Korngröße von 170 µm und einen Anteil von mehr als 70 % der Teilchen mit einer Korngröße in einem Bereich von 100 bis 200 µm aufweist.
5. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die basische Aminosäure Lysin, Arginin, Histidin, Ornithin oder Diaminobuttersäure, vorzugsweise Lysin, ist.
6. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich einen Anteil von 5 bis 15 Gew.-% Glycin, bezogen auf die Gesamtmenge von o-Acetylsalicylat und Glycin, umfasst.

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche.
- 5 8. Arzneimittel nach dem vorstehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass es als einzeln dosierte feste oralen Darreichungsform, insbesondere als Tablette, Kautablette, Trinktablette, enteric-coated Tablette, Kapsel oder colon targeted Formulierung, ausgeführt ist.
- 10 9. Arzneimittel nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass es nur wasserlösliche Hilfsstoffe, vorzugsweise Fließmittel gemäß Anspruch 2, enthält.
- 15 10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass es vollständig in Wasser löslich ist.
- 20 11. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es einen oder mehrere weitere pharmazeutische Wirkstoffe, insbesondere einen oder mehrere ADP-Rezeptorantagonisten, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Phosphodiesterasehemmer, Thrombin-Rezeptorantagonisten, Faktor Xa-Inhibitoren, HMG-CoA-Rezeptorantagonisten und/oder Calciumantagonisten enthält.
- 25 12. Verwendung von Zusammensetzungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Arthritiden, Neuralgien, Myalgien und/oder Migräne.
- 30 13. Verwendung von Zusammensetzungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischen Herzkrankheiten, Schlaganfall, Angina pectoris, myocardialem Infarkt, Bypass-Operationen, PTCA und/oder Stent-Implantation.

- 5      14.      Verwendung von Zusammensetzungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Stimulierung des Immunsystems bei HIV-Patienten, Tumorprophylaxe, Verlangsamung des kognitiven Verfalls bei dementiellem Syndrom, Hemmung der Gallensteinbildung und/oder Behandlung diabetischer Erkrankungen.



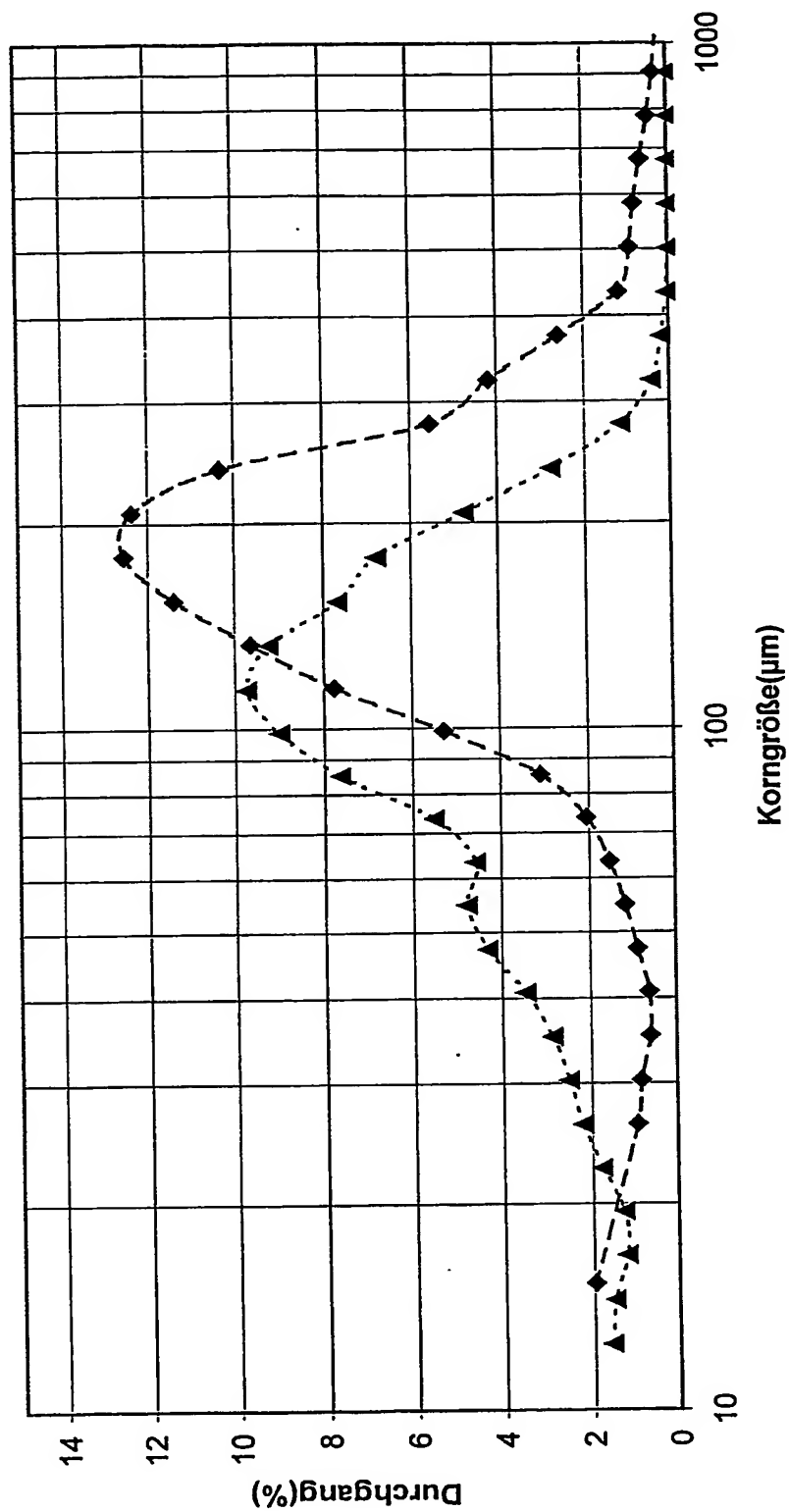
**Stabile Salze von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren II**

**Z u s a m m e n f a s s u n g**

Die vorliegende Erfindung betrifft verbesserte Zusammensetzungen mit stabilen Salzen von o-Acetylsalicylsäure mit basischen Aminosäuren, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

FIG. 1

Korngrößenverteilungen von Kristallen gemäß Beispiel 1 und  
Aspiskristallen nach Messung mit Malvern 2600D



---▲---Aspiskristalle ---◆--- Beispiel 1

FIG. 2

Korngrößenverteilungen von Kristallen gemäß Beispiel 1 und Aspisol-Kristallen nach Messung mit Malvern 2600D

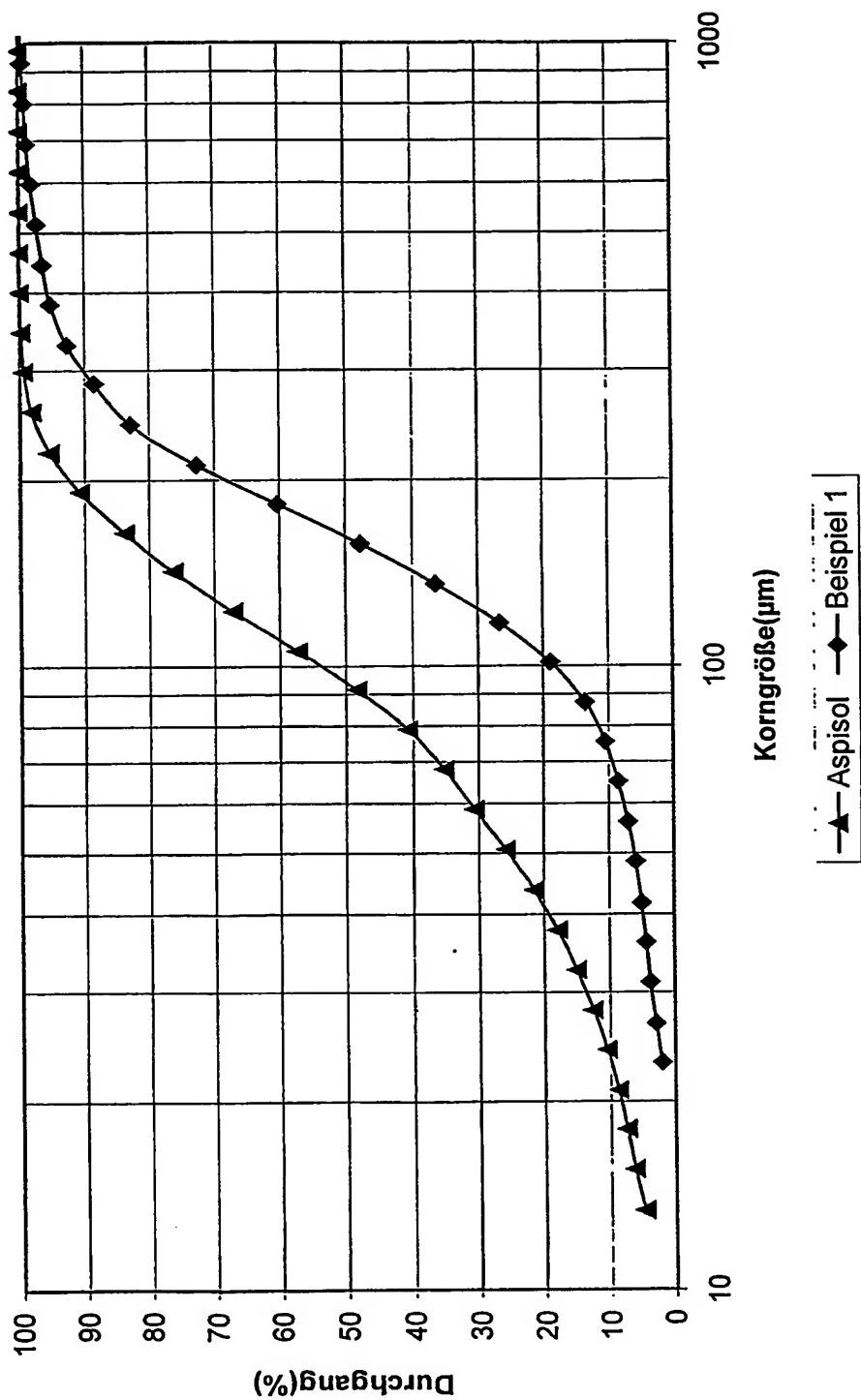


FIG. 3

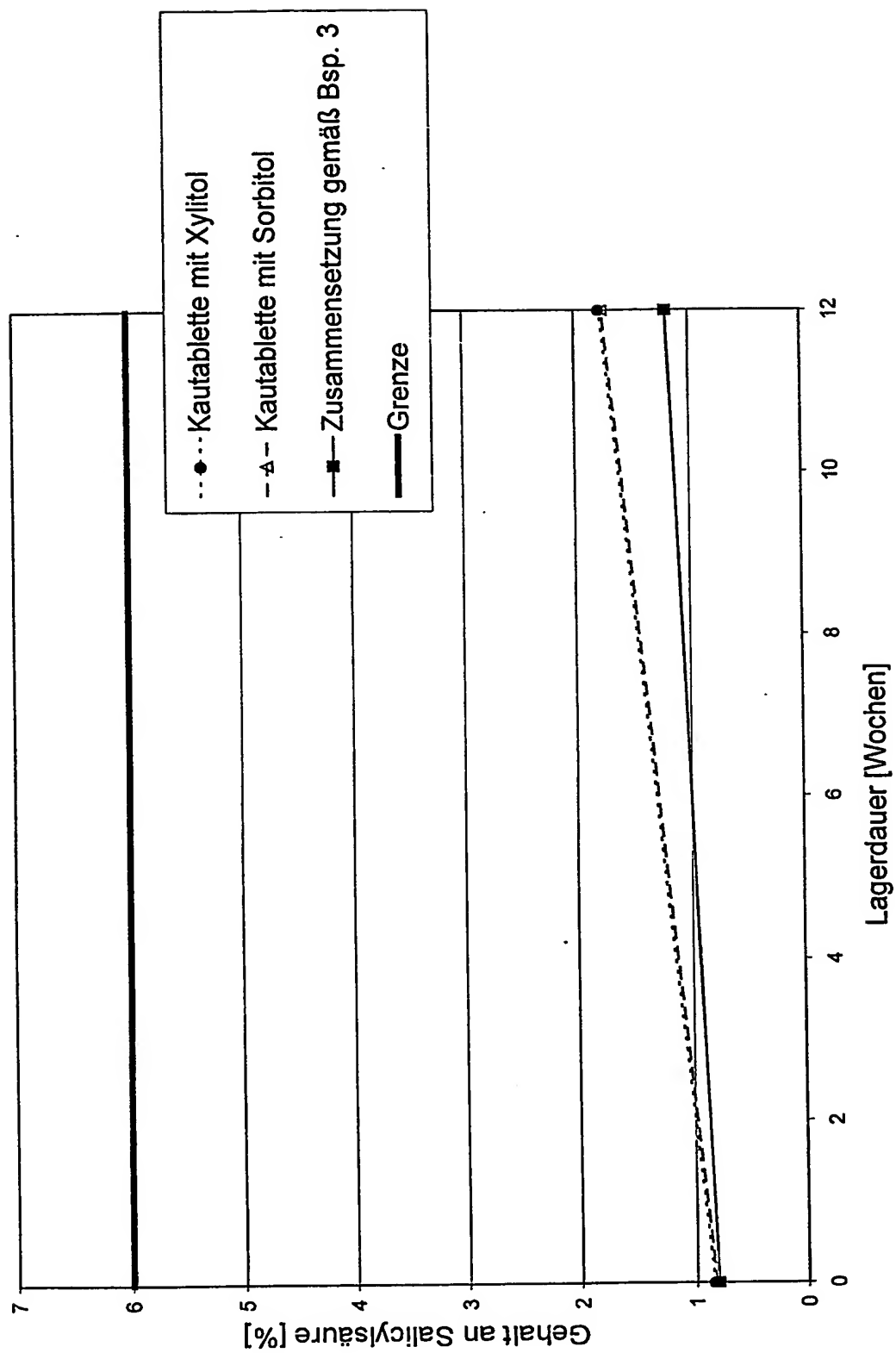


FIG. 4

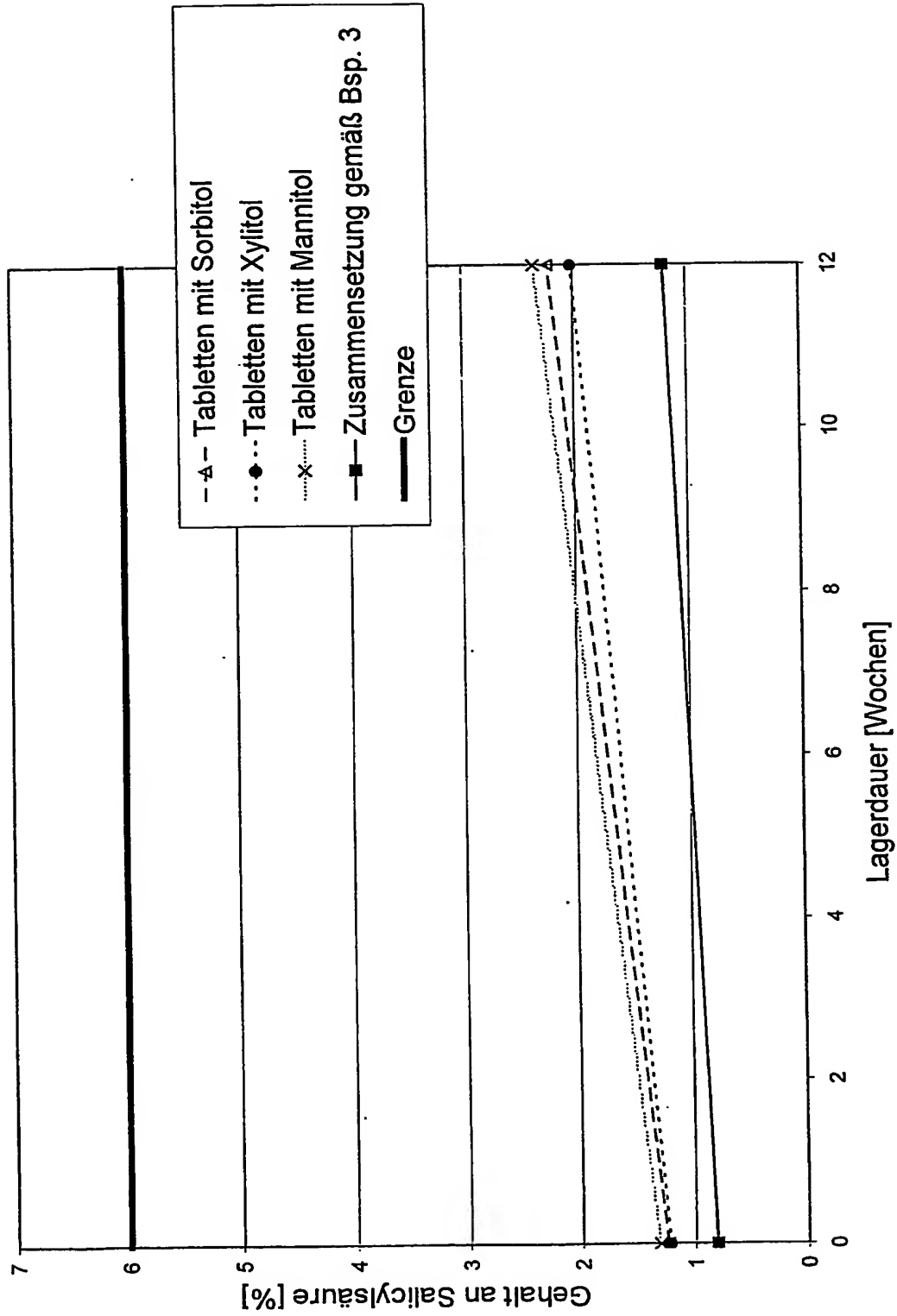
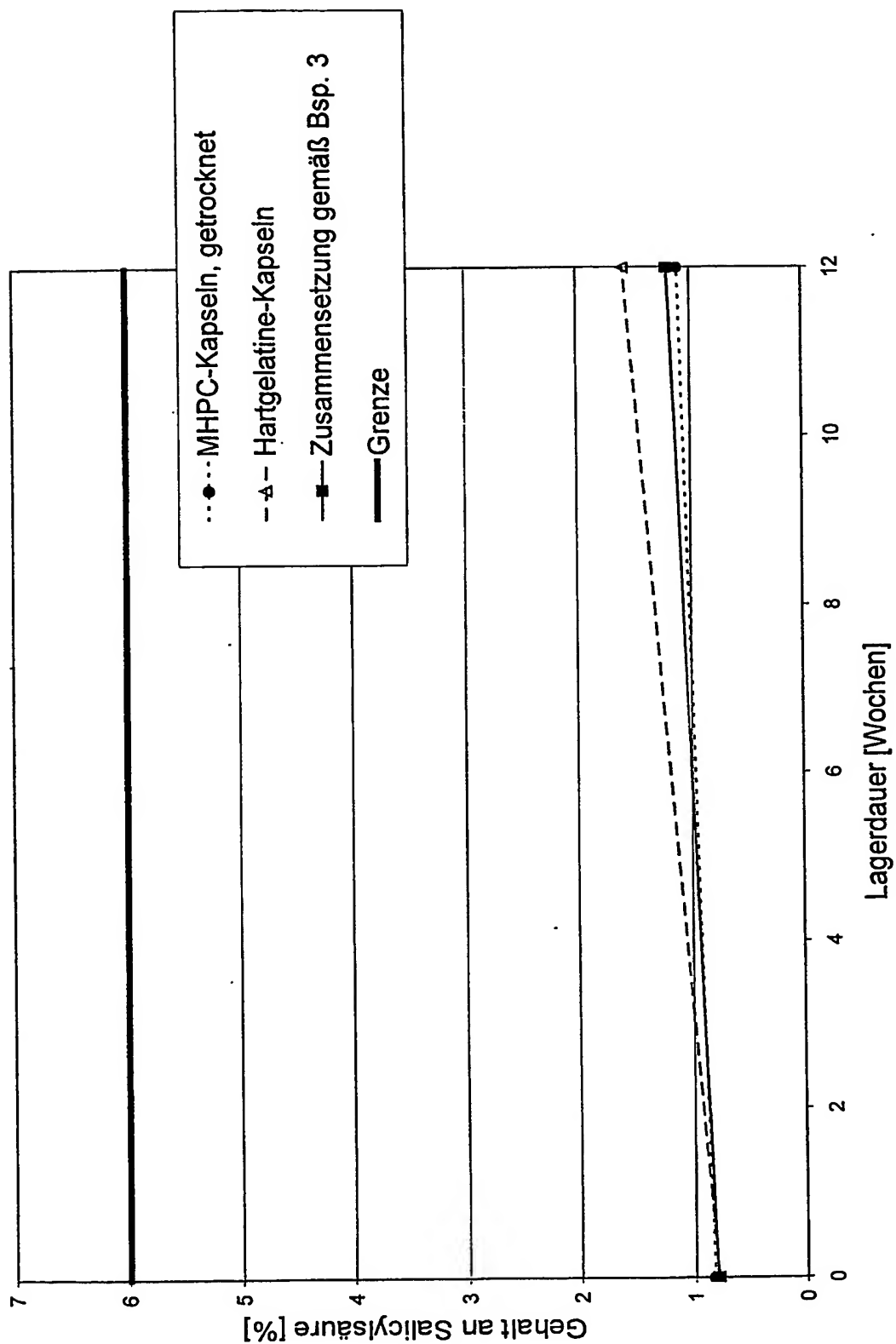


FIG. 5



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**